

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 15 日 (15.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/062758 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 209/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/00804
- (22) 国際出願日: 2002 年 2 月 1 日 (01.02.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2001-026374 2001 年 2 月 2 日 (02.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 戸森 浩 (TOMORI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-12-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 宮本 大志 (MIYAMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-1 2-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 福原 浩 (FUKUHARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-1 2-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 園部 龍一 (SONOBE, Ryuichi) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈

川県平塚市四之宮 1-1 2-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 三浦 素子 (MIURA, Motoko) [JP/JP]; 〒254-0073 神奈川県平塚市西八幡 4-4-8 三共化成工業株式会社 研究所内 Kanagawa (JP). 志村 和彦 (SHIMURA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒254-0073 神奈川県平塚市西八幡 4-4-8 三共化成工業株式会社 研究所内 Kanagawa (JP). 藤本 克彦 (FUJIMOTO, Katsuhiko) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-1 2-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 若山 雅一 (WAKAYAMA, Masakazu) [JP/JP]; 〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-1 2-1 三共株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CO, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, US, VN, ZA.

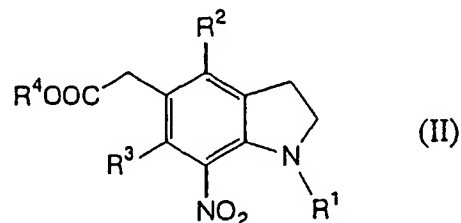
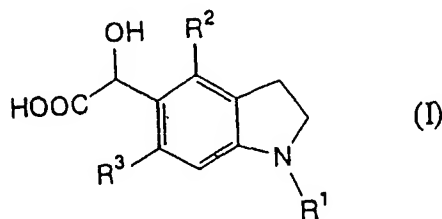
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOLINE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: インドリン誘導体及びその製造方法



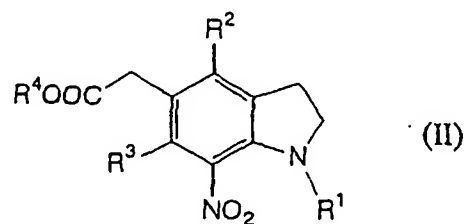
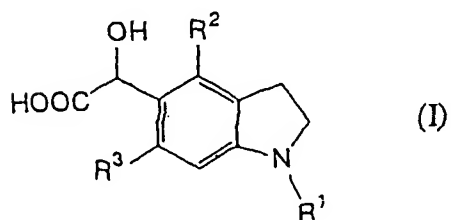
(57) Abstract: Novel intermediates represented by the following formulae (I) and (II) which are useful for synthesizing an indoline derivative having excellent ACAT inhibitory activity; and a process for producing the intermediates. (I) (II) (In the formulae, R<sup>1</sup> represents an amino-protecting group; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different and each represents lower alkyl; and R<sup>4</sup> represents hydrogen or a carboxy-protecting group.)

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れた A C A T 阻害活性を有するインドリン誘導体を製造するための下記 (I), (II) で表される新規な合成中間体及びその製造方法に関する。



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、同一又は異なって、それぞれ低級アルキル基を、R<sup>4</sup>は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)

## 明細書

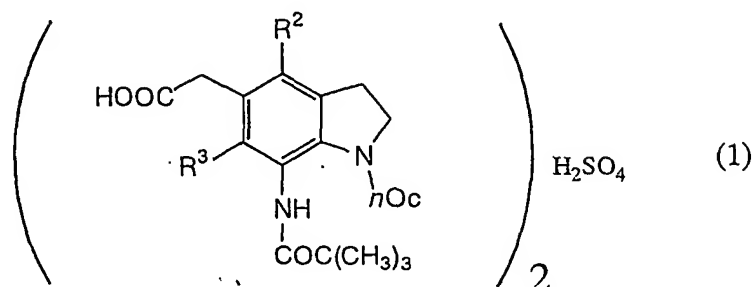
## インドリン誘導体及びその製造方法

## 技術分野

本発明は、優れたA C A T阻害活性を有するインドリン誘導体を製造するための新規な合成中間体及びその製造方法に関する。

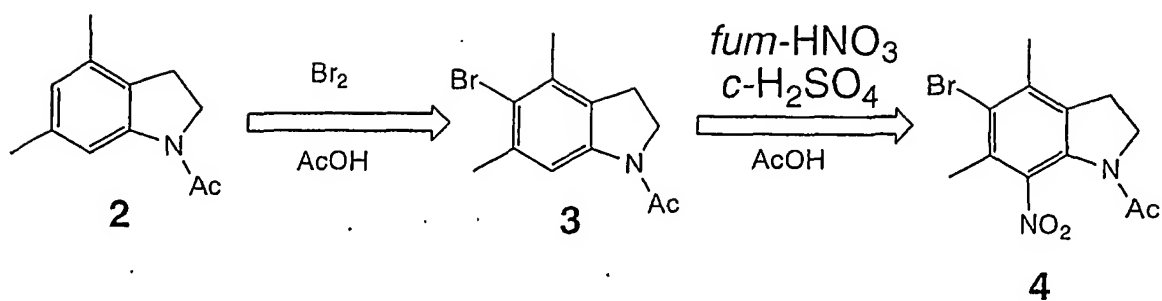
## 技術背景

下記一般式（1）



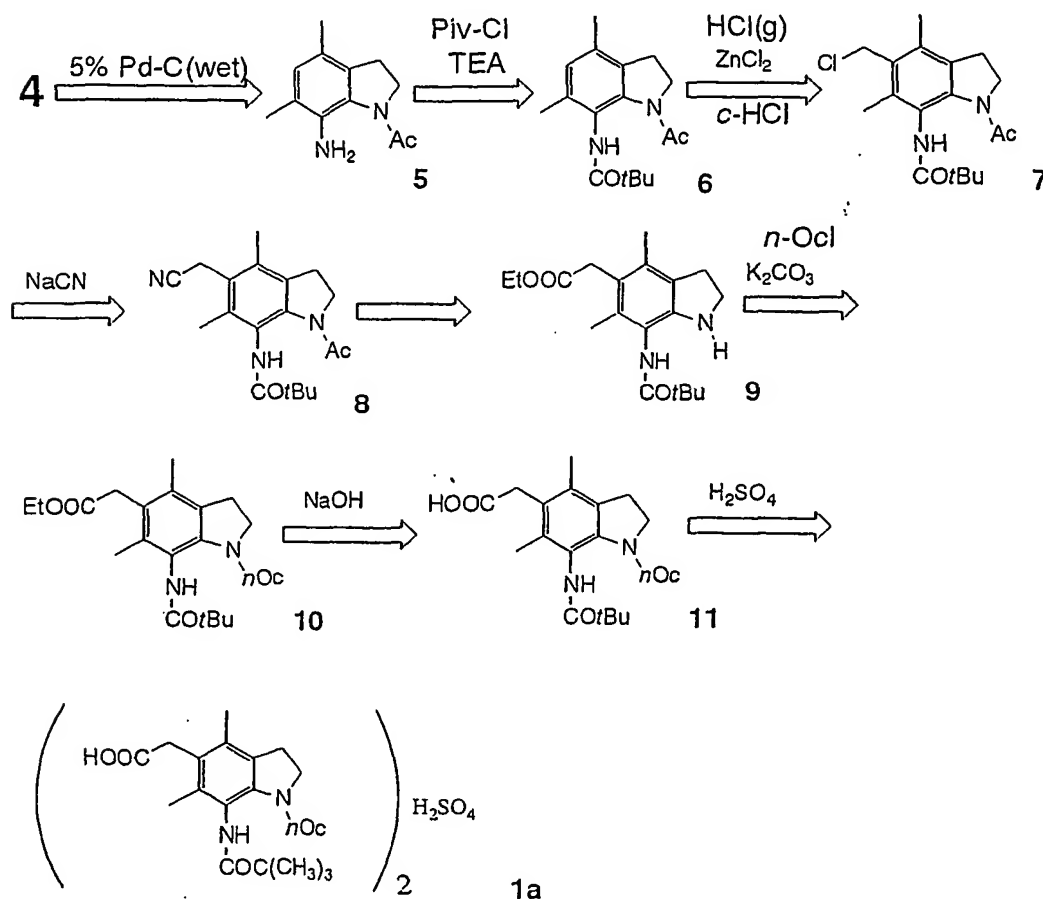
を有するインドリン誘導体〔式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $nOc$ は、オクチル基を示す。上記化合物（1）において好適には、 $R^2$ 及び $R^3$ が、メチル基を示す化合物（1a）である。〕は、優れた、酵素アシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、A C A Tという。）阻害活性を有し、例えば、特許第2968050号（EP866, 059号公報、US6, 063, 806号公報）に開示されている。

上記インドリン誘導体（1）の中間体及び製造方法としては、特開平8-92210号公報（EP782, 986号公報、US5, 990, 150号公報）に記載されているが、特に化合物（1a）の中間体及び製造方法としては、特開平8-92210号公報（EP782, 986号公報、US5, 990, 150号公報）の実施例3（1）及び（2）に、下記の製造方法が記載されている。



[式中、Ac は、アセチル基を示す。]

更に、特許第2968050号 (EP 866, 059号公報、US 6, 063, 806号公報) の実施例3、4及び6には、下記の製造方法が記載されている。



[式中、Et は、エチル基を示し、t Bu は、t-ブチル基を示し、Ac 及び n Oc は、前記と同意義を示す。]

なお、前記先行文献に記載されている上記工程の各々の収率は以下の通りである。

化合物2から化合物3を製造する工程：83.4%

化合物 3 から化合物 4 を製造する工程：63.2%  
化合物 4 から化合物 6 を製造する工程：76.0%  
化合物 6 から化合物 7 を製造する工程：90.0%  
化合物 7 から化合物 8 を製造する工程：75.9%  
化合物 8 から化合物 9 を製造する工程：59.1%  
化合物 9 から化合物 10 を製造する工程：74.8%  
化合物 10 から化合物 11 を製造する工程：73.2%  
化合物 10 から化合物 1a を製造する工程：59.7%  
化合物 2 から化合物 1a を製造する工程：7.2%。

#### 発明の開示

本発明者等は、優れたACAT阻害活性を有する上記インドリン誘導体(1)を製造するための中間体及びその製造方法について永年に亘り鋭意研究を行なった結果、本発明の新規な中間体を用いた新規な製造方法が、上記従来方法に比べ、

① 臭素、シアン化ナトリウムのような取扱い及び安全性に問題のある試薬を使用しなくて済むこと、

② 特に、ニトロ化工程におけるように、反応の操作性が向上したこと、

③ 作業時間が約2/3にできる等、生産性が向上できたこと、及び、

④ カルボン酸を生成する最終工程において、反応条件が大幅に緩和(水酸化ナトリウム水溶液の濃度削減等)できたこと、

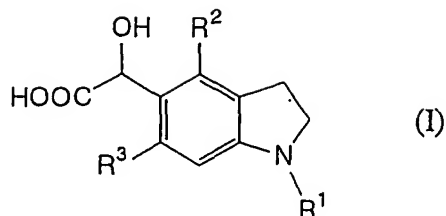
⑤ 収率が高いこと(上記化合物2から化合物1までの従来法のオーバーオール収率は、7.2%であるが、本法のオーバーオール収率は、好適には、27.3%以上である。)

の点で優れていることを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明は、上記インドリン誘導体(1)を製造するための新規で有用な合成中間体及びその製造方法を提供する。

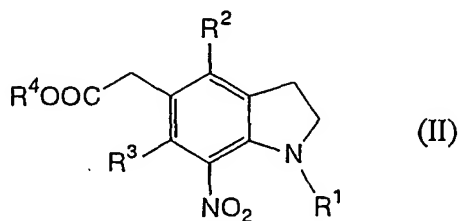
本発明の新規な合成中間体は、

一般式 (I)



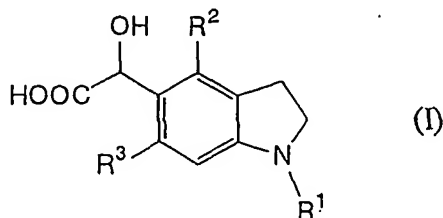
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する合成中間体、その塩又はアミド、或いは、

一般式 (I I)



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する合成中間体、その塩又はアミドである。

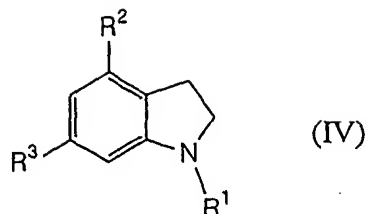
一方、一般式 (I)



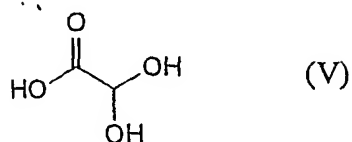
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新

規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (I V)

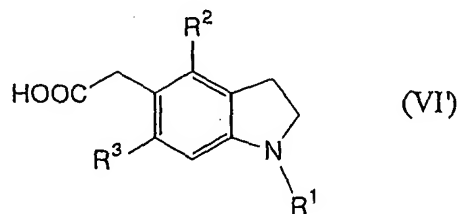


(式中、R¹、R²及びR³は、前記と同意義を示す。)を有する化合物と一般式 (V)



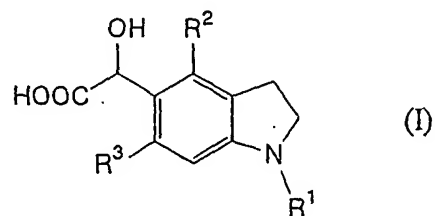
を有する化合物又はその塩とを反応させることを特徴とし、

一般式 (V I')



(式中、R¹は、アミノ基の保護基を示し、R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

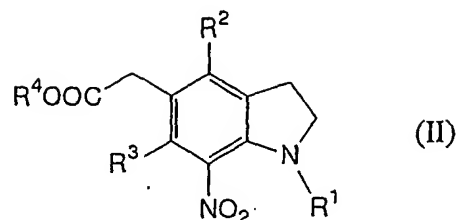
一般式 (I)



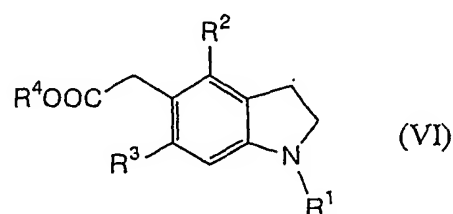
(式中、R¹、R²及びR³は、前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその塩の水酸基を、亜燐酸及び沃化アルカリ金属塩により還元することを特徴とし、好

適には、有機酸中で、還元反応を行なわせることを特徴とし、

一般式 (I I)

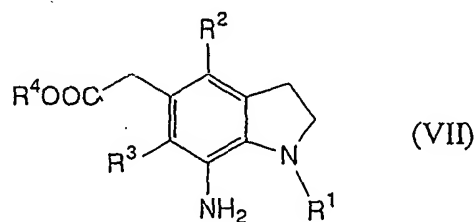


(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、  
一般式 (V I)



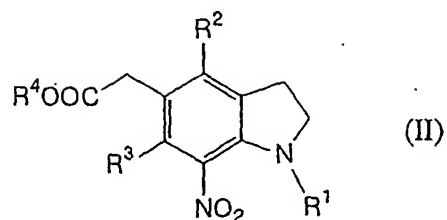
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその塩を、ニトロ化することを特徴とし、

一般式 (V I I)



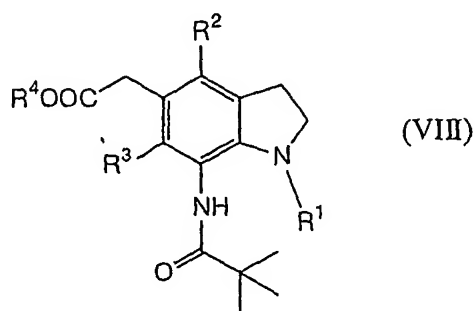
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、  
一般式 (I I)





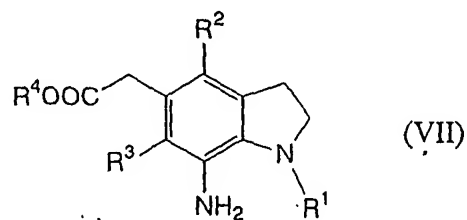
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその塩を、還元することを特徴とし、

一般式 (VIII)



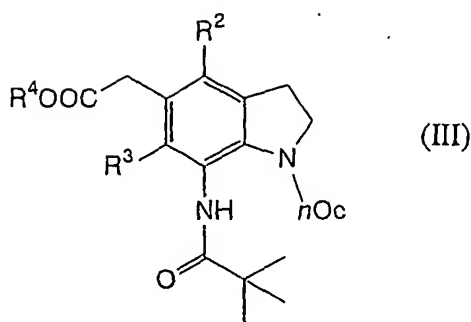
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (VII)



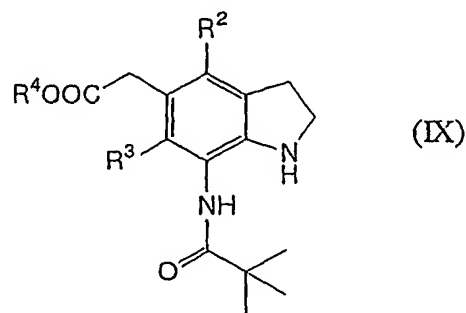
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその塩を、ピバロイル化することを特徴とし、また、

一般式 (III)



(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示し、 $nOc$ は、オクチル基を示す。)を有する合成中間体又はその塩についての新規な本発明に係る製造方法は、

一般式 (IX)



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する化合物又はその塩を、オクチル化することを特徴とし、好適には、酢酸ブチル又はキシレンを溶媒として使用することを特徴とし、更に好適には、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用することを特徴とする。

上記において、

$R^1$ の定義における「アミノ基の保護基」は、通常アミノ基の保護基として使用されるものをいい、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのような $C_1-C_{20}$ アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E) -2

ーメチルー 2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 $\alpha$ -ナフトイル、 $\beta$ -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個の

アリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノアセチルキシメチル、1-アセトキシエチルのような「アシルオキシアルキル基」；1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、1-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルのような「1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル基」；「フタリジル基」又は4-メチル-オキシジオキシソレニルメチル、4-フェニル-オキシジオキシソレニルメチル、オキシジオキシソレニルメチルのようなオキシジオキシソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」であり、好適には、「脂肪族アシル基」であり、更に好適には、 $C_1-C_{20}$ アルキルカルボニル基であり、最も好適には、アセチル基である。

$R^2$ 及び $R^3$ の定義における「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチル基のような炭素

数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

R<sup>4</sup>の定義における「カルボキシ基の保護基」は、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示す。斯かる「反応における保護基」としては、好適には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-

ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシニル、2, 2-ジブロモエチルのような「ハロゲン低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシニル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」又はトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、

フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」であり、好適には、低級アルキル基であり、更に好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、より好適には、メチル、エチル又はn-プロピル基であり、最も好適には、エチル基である。

「アミド」とは、カルボキシ基が、1又は2個の下記置換基で置換されてもよいアミノ基で置換された基を示し、該置換基としては、例えば前記「低級アルキル基」；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシのような低級アルコキシ基、2-メトキシエトキシのような低級アルコキシ化低級アルコキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシのようなハロゲン化低級アルコキシ基等の「アルキルオキシ基」；ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、3-フェニルプロポキシ、 $\alpha$ -ナフチルメトキシ、 $\beta$ -ナフチルメトキシ、ジフェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメトキシ、9-アンスリルメトキシのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルコキシ基、4-メチルベンジルオキシ、2, 4, 6-トリメチルベンジルオキシ、3, 4, 5-トリメチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、4-メトキシフェニルジフェニルメトキシ、2-ニトロベンジルオキシ、4-ニトロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、4-ブロモベンジルオキシ、4-シアノベンジルオキシ、4-シアノベンジルジフェニルメトキシ、ビス(2-ニトロフェニル)メトキシ、ピペロニルオキシのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルコキシ基等の「アラルキルオキシ基」；ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルのような「ヒドロキシ置換低級アルキル基」；2-アミノエチル、3-アミノプロピルのようなアミノ置換アルキル基又はフェニル、4-トリル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、 $\alpha$ -若しくは $\beta$ -ナフチルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいアリール基」を挙げることができる。

「その塩」とは、アミノ基のような塩基性の基を有し酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより得られる塩であり、以下の塩を包含する。

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、更に好適には、ハロゲン化水素酸塩又は有機酸塩であり、より好適には、ハロゲン化水素酸塩又は無機酸塩であり、最も好適には、塩酸塩又は硫酸塩である。

酸性の基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩を挙げることができる。

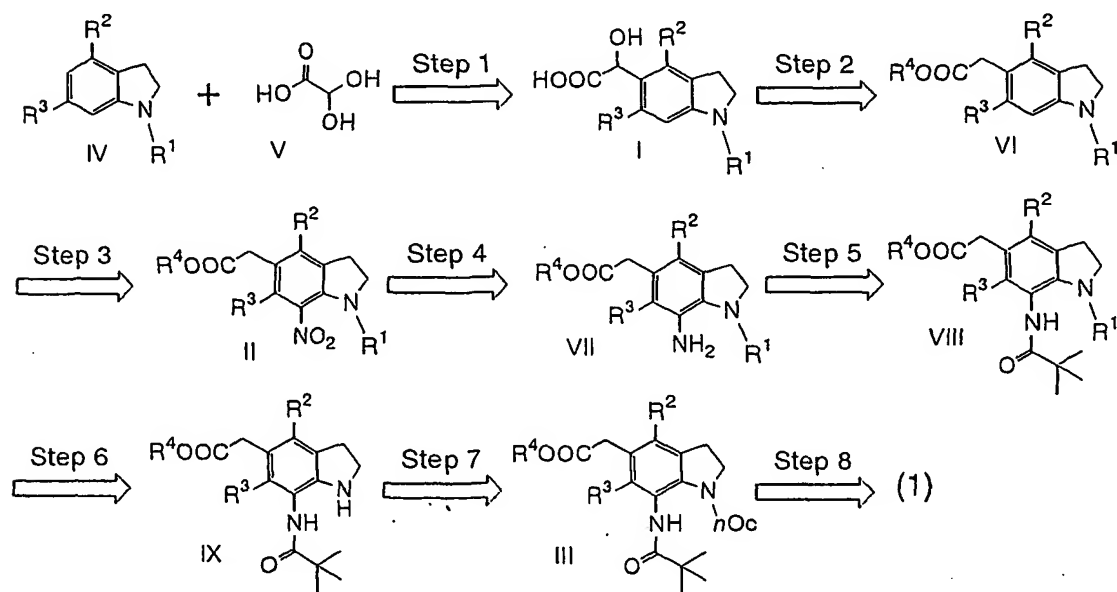
又、本発明に関与する化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も含まれる。



更に、本発明に関与する化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も含まれる。

本発明に関与する化合物は、分子内に不斉炭素を有する場合があります、各々が、R配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の合成中間体、その塩又はアミドの製造方法は、以下に記載する方法からなる。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $nOc$ は、前記と同意義を示す。]

Step 1は、化合物IV [化合物(2)を含む。]とグリオキシル酸V (好適には、1水和物)とを、酸触媒の存在下に反応させ、化合物Iを製造する工程である。

酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸を挙げることができ、更に好適には、無機酸であり、最も好

適には、塩酸又は硫酸である。

溶媒は、本反応において不活性な通常の溶媒を使用することができるが、酸触媒として使用するものを、溶媒と兼用させてもよい。好適には、酸触媒として使用する酢酸又は水である。

反応温度は、0℃乃至110℃で行なわれるが、好適には、60℃乃至70℃である。

反応時間は、主に、反応温度、原料化合物、酸触媒又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至2日間であり、好適には、3時間乃至1日間である。

反応終了後、本反応の目的化合物Iは常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に適量の水を加え析出させ、濾過することにより得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 2は、化合物Iの水酸基を還元により除去し、所望により、カルボキシ基を保護化して、化合物VIを製造する工程であり、通常、水酸基を還元できる

反応であれば、本主工程を達成できる。

好適な反応形態としては、(1) 溶媒中、化合物 I の水酸基を、接触還元により還元するか、又は、(2) 溶媒中、化合物 I の水酸基を、亜リン酸及びヨウ化アルカリ金属塩により還元して行なう。

(1) の反応において使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類又は酢酸のような有機酸類を挙げることができ、最も好適には、エタノール又は酢酸である。

なお、溶媒として、アルコール類を使用する場合、相当する R<sup>4</sup>基を有する化合物 V I が製造される（例えば、エタノールの場合には、R<sup>4</sup>がエチル基である化合物 V I が、メタノールの場合には、R<sup>4</sup>がメチル基である化合物 V I が製造できる）。

接触還元を使用される還元剤としては、例えば、パラジウム炭素、白金、白金炭素、酸化白金、水酸化パラジウム、ラネーニッケルを挙げることができ、好適には、パラジウム炭素である。

圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 10 気圧で行なわれる。

反応温度は、30℃乃至 90℃で行なわれるが、好適には、60℃乃至 80℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される還元剤又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、2 時間乃至 10 時間であり、好適には、3 時間乃至 6 時間である。

(2) の反応において使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、更に好

適には、酢酸である。

使用される沃化アルカリ金属塩としては、好適には、沃化カリウム、沃化ナトリウムを挙げることができ、更に好適には、沃化カリウムである。

反応温度は、80℃乃至200℃で行なわれるが、好適には、90℃乃至180℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、1時間乃至10時間であり、好適には、1.5時間乃至6時間である。

本工程の所望の工程は、下記<方法1>乃至<方法6>記載の方法により行うことができる。

#### <方法1>

本方法は、カルボキシ基を、一般式  $R^4-X$  を有する化合物

[上記式中、 $R^4$ は、前記と同意義を示し、 $X$ は、例えば、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基等の、求核残基として脱離する基を示す。]（例えば、アセトキシメチルクロリド、ピバロイルオキシメチルブロミド、ピバロイルオキシメチルクロリドのような脂肪族アシルオキシメチルハライド類、エトキシカルボニルオキシメチルクロリド、イソプロポキシカルボニルオキシメチルクロリド、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルクロリド、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルヨーダイドのような低級アルコキシカルボニルオキシアルキルハライド類、フタリジルハライド類、又は、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルハライド類を挙げることができる。)

と、溶媒中（使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。）、塩基の存在下（使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン、2，6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，

N-ジェチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (DBU) のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ビス (トリメチルシリル) アミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。) に、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  乃至  $120^{\circ}\text{C}$  (好適には、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $80^{\circ}\text{C}$ ) で、0. 5時間乃至10時間反応させることにより行なわれる。

### <方法2>

本方法は、カルボキシ基を有する化合物を、一般式  $\text{R}^4\text{-OH}$  を有する化合物 [上記式中、 $\text{R}^4$  は、前記と同意義を示す。]

と、溶媒中、塩基の存在又は非存在下に、「縮合剤」で反応させることにより行なわれる。

使用される「縮合剤」としては、

(i) ジエチルホスホリルシアニド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノ麟酸ジエチルのような麟酸エステル類と下記塩基の組合せ；

(i i) 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミド類とN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロキシ類の組合せ；

(i i i) 2, 2'-ジピリジル ジサルファイド、2, 2'-ジベンゾチアゾリル ジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(i v) N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ジ-2-ピリジル カーボ

ネート、S、S' -ビス (1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) ジチオ  
カーボネートのようなカーボネート類；

(v) N, N' -ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロ  
ライドのようなホスフィニッククロライド類；

(v i) N, N' -ジスクシンイミジルオキサレート、N, N' -ジフタルイミド  
オキサレート、N, N' -ビス (5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミジ  
ル) オキサレート、1, 1' -ビス (ベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1'  
-ビス (6-クロロベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1' -ビス (6-ト  
リフルオロメチルベンゾトリアゾリル) オキサレートのようなオキサレート類；

(v i i) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1' - (アゾジカ  
ルボニル) ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシ  
アミド類の組合せ；前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；

(v i i i) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナート  
のようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート  
類；

(i x) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；

(x) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルト  
リアゾリド類；

(x i) 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1  
-低級アルキルピリジニウム ハライド類；

(x i i) 1, 1' -オキサリルジイミダゾール、N, N' -カルボニルジイミダ  
ゾールのようなイミダゾール類；

(x i i i) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレートの  
ような3-低級アルキル-2-ハロゲン-ベンゾチアゾリウム フルオロボレー  
ト類；

(x i v) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル

ーベンゾチアゾールー2ーセロン類；

(x v) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(x v i) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

(x v i i) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

(x v i i i) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(x i x) N, N, N', N'ーテトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのようなN, N, N', N'ーテトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類を挙げることができるが、好適には、カルボジイミド類、及び、ホスフィン類とアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せである。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, Nージメチルホルムアミド、N, Nージメチルアセトアミド、Nーメチルー2ーピロリドン、Nーメチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、Nーメチルモルホリン、トリエチルアミン、ト



リブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。

尚、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、モレキュラー・シーブのような脱水剤、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オンのような酸補足剤等を添加することもできる。

反応温度は、-20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至室温である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

### <方法3>

本方法は、カルボキシ基の保護基が低級アルキル基である化合物を製造する場合には、カルボキシ基を有する化合物を、溶媒中（反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、試薬と同一のアルコール；ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサ

ン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、試薬と同一のアルコールである。)、酸触媒の存在下（通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いはボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができ、更に好適には、無機酸であり、最も好適には、塩化水素である。)、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような対応するアルコールと、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至60℃）で、10分間乃至24時間（好適には、15分間乃至12時間）反応させることにより行なわれる。

#### <方法4>

本方法は、カルボキシ基を有する化合物を、

(i) ハロゲン化剤（例えば、五塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリル等）と室温付近で30分間乃至5時間処理し、相当する酸ハライド、又は、

(ii) トリエチルアミンのような有機塩基の存在下に、クロロ蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチルのようなクロロ蟻酸エステル類と処理し、相当する酸無水物

に変換した後、不活性溶媒中（反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素

類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類又はアセトニトリルのようなニトリル類)、塩基(例えば、トリエチルアミン等)存在下、相当するアルコール体(tert-ブチルエステルを製造する際は、カリウム tert-ブトキシドが望ましい。)と、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ (好適には、室温付近)で、10分間乃至15時間(好適には、30分間乃至10時間)反応させることにより行なわれる。

#### <方法5>

本方法は、カルボキシ基を有する化合物を、ジアゾメタン、ジアゾエタンのようなジアゾアルカン(通常、ジアゾアルカンのエーテル溶液)と、室温付近で(反応系の種類によっては必要に応じて加熱下で行なってもよい。)、接触させることにより行なわれる。

#### <方法6>

本方法は、カルボキシ基の保護基が低級アルキル基である化合物を製造する場合には、カルボキシ基を有する化合物を、例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸と、常法に従って、反応させることによって行われる。

反応終了後、本反応の目的化合物VIは常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マ

グネシウムーシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 3は、化合物VIの7位を、溶媒中、ニトロ化し、化合物IIを製造する工程である。

ニトロ化の方法としては、通常、ニトロ化に使用される方法であれば、特に限定はないが、好適には、硝酸、硝酸ナトリウム又は発煙硝酸を使用するニトロ化であり、更に好適には、発煙硝酸にてニトロ化される。

使用される溶媒としては、本反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、好適には、酢酸、硫酸、酢酸－硫酸の混液のような無機酸であり、更に好適には、酢酸－硫酸の混液である。

反応温度は、-20℃乃至30℃で行なわれるが、好適には、-10℃乃至20℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、0.5時間乃至5時間であり、好適には、1時間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物IIは常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除

去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウムーシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 4は、化合物 I I のニトロ基を、溶媒中、還元して、化合物 V I I を製造する工程である。

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、又は上記溶媒の混合溶媒を挙げることができ、更に好適には、酢酸エチル、エタノール又は上記溶媒の混合溶媒である。

還元方法としては、通常使用される還元方法であれば、特に限定はないが、好適には、接触還元であり、この場合に使用される還元剤としては、例えば、パラジウム炭素、白金、白金炭素、酸化白金、水酸化パラジウム、ラネーニッケルを挙げることができ、最も好適には、パラジウム炭素である。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度は、20℃乃至80℃で行なわれるが、好適には、40℃乃至60℃である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、0.5時間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物VIIは常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セフアデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所

望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 5は、化合物VIIのアミノ基を、溶媒中、塩基の存在下、ピバロイル化して、化合物VIIIを製造する工程である。

使用されるピバロイル化試薬としては、通常、ピバロイル化反応に使用されるものであれば、特に限定はなく、好適には、ピバリン酸クロリドのようなピバリン酸ハライド、無水ピバリン酸であり、更に好適には、ピバリン酸ハライドであり、最も好適には、ピバリン酸クロリドである。

使用される塩基としては、通常、塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；又は、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、有機塩基類であり、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンである。

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブ

タノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類又はアルコール類であり、最も好適には、メチレンクロリド又はエタノールである。

反応温度は、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ で行なわれるが、好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $10^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される塩基又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、0.5時間乃至4時間であり、好適には、0.5時間乃至2時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物V I I Iは常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所



望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 6は、化合物VII Iのアミノ基の保護基である $R^1$ を、溶媒中、除去して、化合物IXを製造する工程である。

$R^1$ 基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

$R^1$ 基として、シリル基を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適である。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、室温で10時間乃至18時間反応させる。

$R^1$ 基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

使用される酸としては、通常酸として使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、塩化水素、臭化水素のような無機酸（最も好適には、塩化水素）が用いられ、使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムメトキシド、リチウムエトキシドのような金属アルコキシド類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又はアンモニア水、濃アンモニア、メタノールのようなアンモニア類（最も好適には、金属アルコキシド類）が用いられる。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応又は加溶媒分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；等の有機溶媒、上記有機溶媒の混合溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。特に、無機酸で処理する場合に使用される溶媒としては、芳香族炭化水素類、アルコール類及びエステル類から選択される有機溶媒の混合溶媒がより好適であり、更に好適には、アルコール類及びエステル類から選択される有機溶媒の混合溶媒であり、最も好適には、エタノールと酢酸ブチルの混合溶媒である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1時間乃至20時間実施される。

R<sup>1</sup>基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中で、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下に常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、酢酸のような脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウ

ムー硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 10 気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、使用される触媒又は使用される溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃乃至 100℃で、5 分間乃至 24 時間実施される。

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト (CAN)、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-p-ベンゾキノン (DDQ) が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、使用される酸化剤又は使用される溶媒の種類等により異なるが、通常、0℃乃至 150℃で、10 分間乃至 24 時間実施される。

R<sup>1</sup>基が、アルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

反応終了後、本反応の目的化合物 I X は常法に従って、反応混合物から採取され

る。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 7は、化合物 IX のアミノ基を、溶媒中、塩基の存在下、オクチル化して、化合物 III を製造する工程である。

使用されるオクチル化試薬としては、通常、オクチル化反応に使用されるものであれば、特に限定はなく、好適には、オクチルクロリド、オクチルブロミド、オクチルイオダイドのようなオクチルハライドであり、更に好適には、オクチルブロミドである。

使用される塩基としては、通常、塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアル

カリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムの  
ようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カ  
リウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト  
キシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、  
リチウムメトキシド、リチウムエトキシドのような金属アルコキシド類又は、N-  
メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、  
ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、  
ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)  
ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-  
ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3.  
0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタシ  
(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(D  
BU)のような有機塩基類を挙げることができ、更に好適には、有機塩基類であり、  
最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。

使用できる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもので  
あれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香  
族炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、  
炭酸ジエチルのようなエステル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、  
N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリ  
ジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又は、ジメチルスル  
ホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができ、更に好適には、  
芳香族炭化水素類又はエステル類であり、より好適には、酢酸ブチル、トルエン又  
はキシレンであり、最も好適には酢酸ブチル又はキシレンである。

反応温度は、0℃乃至160℃で行なわれるが、好適には、100℃乃至150℃  
である。

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される塩基又は使用される溶媒の

種類によって異なるが、通常、2時間乃至1日間であり、好適には、4時間乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物 I I I は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

Step 8は、化合物 I I I の  $R^4$  基を除去し、次いで、硫酸塩とすることにより、ACAT阻害剤として有用な化合物（1）を製造する工程である。

$R^4$  基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

$R^4$  基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基

で処理することにより除去することができる。

酸としては、塩酸、硫酸、磷酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1時間乃至10時間実施される。

R<sup>4</sup>基がジフェニルメチルのようなジアリール置換メチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

使用される溶媒としては、アニソールのような芳香族炭化水素類が好ましく、使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のような弗化有機酸が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常は室温で30分間乃至10時間実施される。

R<sup>4</sup>基がアラルキル基又はハロゲン低級アルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元により除去される。

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲン低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、アラルキル基である場合には、パラジウム炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常は0℃乃至室温付近で、5分間乃至12時間実施される。

R<sup>4</sup>基がアルコキシメチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

使用される酸としては、通常ブレンステッド酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、硫酸のような無機酸又は酢酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類等により異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分間乃至18時間実施される。

反応終了後、本反応の目的化合物(1)は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライ



トXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化成社製）ような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

### 産業上の利用可能性

本発明の新規な中間体は、優れたACAT阻害活性を有する上記インドリン誘導体（1）を製造するために有用であり、本発明の新規な製造方法は、従来公知の方法に比べ、

- ① 臭素、シアン化ナトリウムのような取扱い及び安全性に問題のある試薬を使用しなくて済むこと、
- ② 特に、ニトロ化工程におけるように、反応の操作性が向上したこと、
- ③ 作業時間が約2/3にできる等、生産性が向上できたこと、及び、
- ④ カルボン酸を生成する最終工程において、反応条件が大幅に緩和（水酸化ナトリウム水溶液の濃度削減等）できたこと、
- ⑤ 収率が高いこと（上記化合物2から化合物1までの従来法のオーバーオール収率は、7.2%であるが、本法のオーバーオール収率は、好適には、27.3%以上である。）の点で優れている。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に、代表的な実施例を示すが、本発明は、これらに限定されるものではない。

#### 実施例1

ヒドロキシ（1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル）酢酸の製造

1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン (50 g) を濃塩酸 (400 mL) に懸濁させ、そこにグリオキシル酸一水和物 (48.6 g、2.0 当量) を添加した。60~65℃で4.5時間攪拌した。その後0~5℃に冷却し、更に、0.5時間以上攪拌した。結晶をろ過し、水道水 (500 mL) で洗浄した。

得られた結晶 (約126.4 g、湿品) に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (800 mL) を注加し、溶解させた。ジクロロメタン (700 mL) で水層を洗浄した後、メタノール (700 mL) を注加した。そこに、1 mol/L 塩酸 (約500 mL) を、0~5℃を保ちながら滴下し、反応液の pH を2に調整した。冷却下で、更に0.5時間以上攪拌し、メタノールのみ減圧留去した。得られた懸濁液にメタノール (130 mL、H<sub>2</sub>O : メタノール = 10 : 1 になるよう調整) を注加し、0~5℃で0.5時間以上攪拌した。

結晶をろ過し、水道水 (800 mL) で洗浄し、減圧乾燥した (40℃、10時間以上)。一度、結晶を取り出し、粉碎した後、再度乾燥した (40℃、10時間以上)。無色結晶の目的物を59.8 g (収率86%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)、δ ppm

7.70 (1H, singlet);

5.33 (1H, singlet);

4.04 (2H, triplet, J = 8.28 Hz);

2.99 (2H, triplet, J = 8.28 Hz);

2.27 (3H, singlet);

2.16 (3H, singlet);

2.12 (3H, singlet)。

## 実施例2

1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

100 mLオートクレーブに、実施例1で製造したヒドロキシ(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)酢酸(3.0 g)、7.5%パラジウム炭素(1.3 g、湿品(水分53.1%))を加え、更に、飽和塩化水素-エタノール溶液(30 mL)を注加した。窒素による置換(5 kg/cm<sup>2</sup> x 3回)を行い、次に同様に水素(5 kg/cm<sup>2</sup> x 3回)で行った。

水素加圧下(5 kg/cm<sup>2</sup>)、70℃で5時間攪拌し、パラジウム炭素をろ過で除き、エタノール(45 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、アセトン(30 mL)を加え、再び減圧濃縮した。残さにアセトン(30 mL)を注加し、ジイソプロピルエチルアミン(4.4 g、3.0当量)、塩化アセチル(0.81 mL、1.0当量)を加え、10分間還流した。

減圧濃縮し、残さに水道水(30 mL)、酢酸エチル(60 mL)を加え、攪拌し、不溶物を除き、水道水(30 mL)、酢酸エチル(30 mL)で洗浄した後、分液抽出を行った。もう一度、水層を酢酸エチル(30 mL)で抽出し、合わせた有機層を、水道水(30 mL)で分液洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮すると、無色結晶の目的物を2.86 g(収率91%)得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

- 7.93 (1 H, singlet);
- 4.11 (2 H, quartet, J = 7.08 Hz);
- 4.01 (2 H, triplet, J = 8.28 Hz);
- 3.62 (2 H, singlet);
- 3.07 (2 H, triplet, J = 8.28 Hz);
- 2.29 (3 H, singlet);
- 2.18 (3 H, singlet);
- 2.17 (3 H, singlet);
- 1.21 (3 H, triplet, J = 7.08 Hz)。

## 実施例 3

1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 の実験操作で、反応溶媒を飽和塩化水素-メタノール溶液に変更し、無色結晶の目的物を収率 82% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

- 7.93 (1 H, singlet);
- 4.02 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ );
- 3.65 (3 H, singlet);
- 3.64 (2 H, singlet);
- 3.07 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ );
- 2.29 (3 H, singlet);
- 2.18 (3 H, singlet);
- 2.17 (3 H, singlet)。

## 実施例 4

1-アセチル-5-*n*-プロピルオキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 の実験操作で、反応溶媒を飽和塩化水素-*n*-プロピルアルコール溶液に変更し、無色結晶の目的物を収率 93% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

- 7.92 (1 H, singlet);
- 4.0 (4 H, multiplet);
- 3.63 (2 H, singlet);
- 3.06 (2 H, triplet,  $J = 8.28 \text{ Hz}$ );
- 2.30 (3 H, singlet);

2. 17 (6 H, singlet) ;  
1. 60 (2 H, multiplet) ;  
0. 87 (3 H, triplet,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ).

#### 実施例 5

#### 1-アセチル-7-ニトロ-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例 2 で製造した 1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン (3.0 g) を、酢酸 (30 mL) に溶解し、氷冷下、濃硫酸 (10.8 mL) を内温  $20^{\circ}\text{C}$  以下に保ちながら滴下した。

その後、 $-5^{\circ}\text{C}$  に冷却し、発煙硝酸 (0.81 mL、1.8 当量) を滴下し、1 時間攪拌した。得られた反応液を冷水 (90 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (60 mL) で 2 回分液抽出した。

合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL)、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) 及び水道水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、無色結晶の目的物を 3.17 g (収率 91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4. 13 (2 H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ) ;  
4. 13 (2 H, triplet,  $J = 8.04 \text{ Hz}$ ) ;  
3. 68 (2 H, singlet) ;  
2. 28 (3 H, singlet) ;  
2. 23 (3 H, singlet) ;  
2. 21 (3 H, singlet) ;  
1. 23 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ).

## 実施例 6

1-アセチル-7-ニトロ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例 5 の実験操作と同様にして、原料に、実施例 3 で製造した 1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンを用い、無色結晶の目的物を収率 93% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4. 14 (2 H, triplet,  $J = 8.04 \text{ Hz}$ );

3. 70 (2 H, singlet);

3. 67 (3 H, singlet);

3. 07 (2 H, triplet,  $J = 7.84 \text{ Hz}$ );

2. 28 (3 H, singlet);

2. 23 (3 H, singlet);

2. 21 (3 H, singlet)。

## 実施例 7

1-アセチル-7-アミノ-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

100 mL のオートクレーブ中に、実施例 5 で製造した 1-アセチル-7-ニトロ-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン (5.0 g)、7.5% パラジウム炭素 (wet, 3.76 g) をエタノール (50 mL) で懸濁させた。窒素置換 ( $5 \text{ kg/cm}^2 \times 3$  回)、次いで、水素置換 ( $5 \text{ kg/cm}^2 \times 3$  回) を行った後、水素加圧下 ( $5 \text{ kg/cm}^2$ )、 $55^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。

パラジウム炭素をろ過で除き、エタノール (50 mL) で洗浄した。その後、ろ液は減圧濃縮した。ろ取したパラジウム炭素はジクロロメタン (50 mL) に懸濁させ、室温下で攪拌した。パラジウム炭素をろ取し、ジクロロメタン (25 mL)

で洗浄した後、減圧濃縮した。

得られた結晶を合わせて、目的物を4.1 g (収率90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4.10 (2H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ );

4.02 (2H, triplet,  $J = 7.56 \text{ Hz}$ );

3.64 (2H, singlet);

2.96 (2H, triplet,  $J = 7.56 \text{ Hz}$ );

2.29 (3H, singlet);

2.14 (3H, singlet);

2.14 (3H, singlet);

1.21 (3H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )。

#### 実施例8

#### 1-アセチル-7-アミノ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

実施例7の実験操作と同様にして、原料に、実施例6で製造した1-アセチル-7-ニトロ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンを使用し、反応溶媒としてメタノールを用い、目的物を収率93%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

4.02 (2H, triplet,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ );

3.68 (2H, singlet);

3.64 (3H, singlet);

2.96 (2H, triplet,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ );

2.29 (3H, singlet);

2.13 (6H, singlet)。

## 実施例 9

N-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 7 で製造した 1-アセチル-7-アミノ-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン (4.0 g) を、ジクロロメタン (40 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.14 g、1.2 当量) を加えた。

反応液を 0～5℃ に冷却し、ピバロイルクロリド (1.74 g、1.05 当量) を滴下した。0～5℃ で、1.0 時間攪拌した後、水道水 (40 mL) で分液洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。酢酸エチル (20 mL) を加え、反応液が約 12 mL になるまで減圧濃縮する操作を 2 回繰り返す、その後、室温下で攪拌した。エチルシクロヘキサン (28 mL) を注加し、更に室温下で 10 分以上攪拌し、その後、0～5℃ に冷却して 30 分以上攪拌した。得られた結晶をろ過し、酢酸エチル：エチルシクロヘキサン = 1 : 4 (40 mL) で洗浄した。

減圧乾燥 (50℃) して、無色結晶の目的物を 3.92 g (収率 76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

9.18 (1 H, singlet);

4.16 (1 H, broad singlet);

4.11 (2 H, quartet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ );

4.00 (1 H, broad singlet);

3.68 (2 H, doublet-like);

3.15 (1 H, broad singlet);

2.84 (1 H, broad singlet);

2.28 (3 H, singlet);

2.17 (3 H, singlet);

2.11 (3 H, singlet);



1. 2 5 (9 H, singlet) ;  
 1. 2 1 (3 H, triplet,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ).

#### 実施例 10

#### N-(1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 9 の実験操作と同様にして、原料に、実施例 8 で製造した 1-アセチル-7-アミノ-5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンを用い、結晶の目的物を収率 98% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

9. 1 8 (1 H, singlet) ;  
 4. 1 6 (1 H, broad singlet) ;  
 4. 0 1 (1 H, broad singlet) ;  
 3. 7 0 (2 H, doublet,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ) ;  
 3. 1 5 (1 H, broad singlet) ;  
 2. 8 5 (1 H, broad singlet) ;  
 2. 2 8 (3 H, singlet) ;  
 2. 1 6 (3 H, singlet) ;  
 2. 1 1 (3 H, singlet) ;  
 1. 2 5 (9 H, singlet)。

#### 実施例 11

#### N-(5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 9 で製造した N-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (3.5

g) に、エタノール (3.5 mL) を注加し、系内の温度を 30℃以下に保ちながら、ナトリウムエトキシド (20 wt %エタノール溶液) を滴下した。1 時間還流した後、0～5℃に冷却し、系内の温度を 30℃以下に保ちながら、濃硫酸 (6.88 g、7.5 当量) を滴下した。その後、2 時間還流し、水道水 (17.5 mL) を加え、エタノールを減圧留去した。得られた残さに、酢酸エチル (3.5 mL) を注加し、25%水酸化ナトリウム水溶液で pH 調整 (水層の pH=12～13) をした。水層を分液し、有機層は更に水道水 (3.5 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (3.5 mL) で抽出し、先ほどの有機層と合わせて、減圧濃縮し、目的物 3.26 g を粗結晶として得た。

この目的物は、特許第 2968050 号公報の実施例 3 (4) で得られたものと同一物性値を示した。

#### 実施例 12

#### N- (5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの製造

実施例 11 の実験操作と同様にして、原料として、実施例 10 で製造した N- (1-アセチル-5-メトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド及びナトリウムメトキシドを使用し、反応溶媒としてメタノールを用い、目的物を収率 83% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

7.05 (1 H, singlet);

3.64 (2 H, singlet);

3.61 (2 H, singlet);

3.53 (2 H, triplet,  $J = 8.56 \text{ Hz}$ );

2.99 (2 H, triplet,  $J = 8.56 \text{ Hz}$ );

2.16 (3 H, singlet);

2. 1 3 (3 H, singlet) ;  
1. 3 3 (9 H, singlet)。

### 実施例 1 3

N-(5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例 1 1 で製造した N-(5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド (2. 8 g) を、キシレン (2 8 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (1. 7 2 mL、1. 2 当量)、1-オクチルブロミド (1. 8 0 mL、1. 3 当量) を注加し、加熱還流した。8 時間以上還流した後、7 0℃以下まで冷却し、水道水 (2 8 mL) 注加した。

分液後、有機層を更に水道水 (2 8 mL) で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。残留キシレンが 6 mL 程度になるまで減圧濃縮し、目的物のキシレン溶液を得た。

得られたキシレン溶液を、9 0%エタノール水溶液 (2 8 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (1. 6 6 g、5. 0 当量) を加えた後、内温 8 0℃で、1 時間攪拌した。3 0℃以下まで冷却後、水道水 (1 5. 5 mL) を注加し、内容量が 1 8 mL になるまで減圧濃縮した。アセトン (1 5. 5 mL) を注加し、室温下で、4 N 硫酸水溶液を用いて、pH を 1. 4 ~ 1. 6 に調整した。その後、水の総量が 4 6 mL になるように水道水を注加した。2 5 ~ 3 0℃ (室温下) で 3 0 分間以上攪拌し、結晶が析出したら減圧下アセトンのみ留去した。

アセトン (5. 0 mL) を注加し、2 5 ~ 3 0℃ (室温下) で 3 0 分間以上攪拌した後、結晶をろ過した。1 0%アセトン水で洗浄後、減圧乾燥し、目的物 2. 8 8 g (収率 8 6%) を結晶として得た。

この目的物は、特許第 2 9 6 8 0 5 0 号公報の実施例 6 で得られたものと同じ物性値を示した。

## 実施例 1 4

N-(5-カルボキシメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例 1 2 で製造した N-(5-メトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (2.3 g) を、キシレン (23 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (1.12 mL、1.2 当量) 及び 1-オクチルブロミド (1.81 mL、1.3 当量) を注加し、加熱還流した。

8.5 時間以上還流した後、70℃以下まで冷却、水道水 (23 mL) を注加した。

分液後、有機層を更に水道水 (10 mL) で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。

得られた結晶に、酢酸エチル (4 mL) 及びヘキサン (8 mL) を注加し、暫く攪拌し、結晶をろ過した。

得られた結晶 (1.7 g) を、75%メタノール水溶液 (37.4 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (0.79 g、5.0 当量) を加えた後、外温 60℃で 1.5 時間攪拌した。30℃以下まで冷却後、メタノールを減圧留去し、アセトン (9.3 mL) を注加した。室温下で、4 N 硫酸水溶液を用いて、pH を 1.4~1.6 に調整し、その後、水の総量が 38 mL になるように水道水を注加した。25~30℃ (室温下) で 30 分間以上攪拌し、結晶が析出したら、減圧下アセトンのみ留去した。

アセトン (5.0 mL) を注加し、25~30℃ (室温下) で 30 分間以上攪拌した後、結晶をろ過した。10%アセトン水で洗浄後、減圧乾燥し、目的物 1.72 g (収率 56%) を結晶として得た。

この目的物は、特許第 2968050 号公報の実施例 6 で得られたものと同じ物性値を示した。

## 実施例 1 5

(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル) 酢酸の製造

実施例1で製造した、ヒドロキシ(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)酢酸280gを酢酸1120mLに溶解し、亜リン酸130gとヨウ化カリウム17.6gを加えて、100~107℃で、2時間攪拌した。50℃に冷却した後、水1120mlを加えて結晶を析出させ、これを濾別、乾燥して、(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)酢酸223g(収率85%)を得た。

融点: 250℃まで無し

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$  ppm

7.75 (1H, singlet);

4.02 (2H, triplet,  $J=8.0$ );

3.53 (2H, singlet);

2.98 (2H, triplet,  $J=8.0$ );

2.22 (3H, singlet);

2.12 (6H, singlet);

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1620。

#### 実施例16

#### 1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリンの製造

エタノール2000mLに塩化水素ガス665gを溶解させ、これに実施例15で製造した(1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)酢酸150gを添加した。45~50℃で30分間攪拌し、減圧下、塩酸/エタノール1000mlを留去した後、20℃付近で水2000mlを加えて結晶を析出させ、これを濾別、乾燥して、実施例2で製造された化合物と同じ物性値を有する、1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン146g(収率87%)を得た。

## 実施例 17

N-(5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 塩酸塩

実施例 9 で製造した N-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド (20 g) のキシレン (200 mL) / エタノール (40 mL) 混合液に塩化水素ガス (23.1 g) を吹き込みながら、80~85℃で5.5時間攪拌した。反応液を冷却後、キシレン (200 mL) を加え、総液量が約 200 mL まで溶媒を減圧下で留去した。残液を 0~5℃で0.5時間攪拌し、析出した結晶をろ取して、目的物を 19.25 g (収率 98%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

9.39 (1H, singlet)

4.07 (2H, quartet,  $J=7.1\text{ Hz}$ )

3.77 (2H, singlet)

3.68 (2H, triplet,  $J=7.4\text{ Hz}$ )

3.17 (2H, triplet,  $J=7.4\text{ Hz}$ )

2.19 (3H, singlet)

2.07 (3H, singlet)

1.28 (9H, singlet)

1.17 (3H, triplet,  $J=7.1\text{ Hz}$ )。

## 実施例 18

N-(5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 塩酸塩

実施例 9 で製造した N-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,

6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド(20 g)のトルエン(200 mL)/エタノール(40 mL)混合液に密閉系で塩化水素ガス(19.8 g)を吹き込んだ後、80~85℃で10.5時間攪拌した。反応液を冷却後、総液量が約140 mLまで溶媒を減圧下で留去した。析出した結晶をろ取して、目的物を18.1 g(収率92%)得た。この目的物は、実施例17で得られたものと同じ物性値を示した。

#### 実施例 19

N-(5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 塩酸塩

実施例9で製造したN-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド(50 g)の酢酸ブチル(400 mL)/エタノール(8.6 mL)混合液に密閉系で塩化水素ガス(7.3 g)を吹き込んだ後、90~95℃で9.5時間攪拌した。反応液を冷却後、総液量が約300 mLまで溶媒を減圧下で留去した。析出した結晶をろ取して、目的物を46.8 g(収率95%)得た。この目的物は、実施例17で得られたものと同じ物性値を示した。

#### 実施例 20

N-(5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例17で製造したN-(5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 塩酸塩(49.3 g)のキシレン(300 mL)懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(34.5 g)、オクチルブロミド(51.6 g)を順次加え、140~145℃で5時間攪拌した。反応液を冷却後、3%硫酸水(150 mL)で2回、5%水酸化ナトリウム水(1

50 mL) で順次洗浄した。分離した有機層にエタノール (75 mL)、25% 水酸化ナトリウム水 (36.5 g) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に水 (300 mL) を加え、室温で0.15時間攪拌した。水層を分離した後、減圧下でエタノールを留去し、残渣にアセトン (75 mL) を加え、硫酸でpHを1.4~1.6に調製した。種晶を加え、結晶が析出した後、水 (300 mL) を滴下して0~5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗目的物 (58.9 g) を得た。

得られた粗目的物 (20 g) の酢酸エチル (95 mL) / 水 (5 mL) 懸濁液を40~50℃で3時間、0~5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、目的物 19.2 g (通算収率91%) を得た。この目的物は、特許第2968050号公報の実施例6で得られたものと同じ物性値を示した。

#### 実施例 21

N-(5-カルボキシメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例9で製造したN-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (50 g) の酢酸ブチル (400 mL) / エタノール (8.6 mL) 混合液に密閉系で塩化水素ガス (15.2 g) を吹き込んだ後、70~75℃で9時間攪拌した。反応液を冷却後、総液量が約300 mLまで溶媒を減圧下で留去した。得られた残液にジイソプロピルエチルアミン (47 mL)、オクチルブロミド (47 mL)、酢酸ブチル (50 mL) を順次加え、130~135℃で9時間攪拌した。反応液を冷却後、3%硫酸水 (150 mL) で2回、5%重曹水 (300 mL) で順次洗浄した。分離した有機層の溶媒を減圧下で留去した後、残渣にエタノール (100 mL)、25%水酸化ナトリウム水 36.3 gを加え、50~70℃で3時間攪拌した。反応液に水 (300 mL) を加え、減圧下でエタノールを留去した後、残渣に水 (200 mL)、アセトン (200 mL) を加え、硫酸でpHを1.4~1.6に調製し



た。種晶を加え、結晶が析出した後、水（375 mL）を滴下して0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗目的物（57.1 g）を得た。

得られた粗目的物（50 g）の酢酸エチル（235 mL）／水（12.5 mL）懸濁液を40～50℃で3時間、0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、目的物48.6 g（通算収率88%）を得た。この目的物は、特許第2968050号公報の実施例6で得られたものと同じ物性値を示した。

## 実施例22

N-（5-カルボキシメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル）-2,2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例9で製造したN-（1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル）-2,2-ジメチルプロパンアミド（50 g）のキシレン（460 mL）／エタノール（8.4 mL）混合液に密閉系で塩化水素ガス（12.2 g）を吹き込んだ後、70～75℃で8.5時間攪拌した。反応液を冷却後、総液量が約350 mLまで溶媒を減圧下で留去した。得られた残液にジイソプロピルエチルアミン（34.9 mL）、オクチルブロミド（46 mL）、キシレン（100 mL）を順次加え、135～140℃で9時間攪拌した。反応液を冷却後、3%硫酸水（150 mL）で2回、5%水酸化ナトリウム水（150 mL）で順次洗浄した。分離した有機層にエタノール（125 mL）、25%水酸化ナトリウム水42.7 gを加え、70～80℃で1時間攪拌した。反応液に水（300 mL）を加え、室温で0.15時間攪拌した。水層を分離し、減圧下でエタノールを留去した後、残渣に水（200 mL）、アセトン（200 mL）を加え、硫酸でpHを1.4～1.6に調製した。種晶を加え、結晶が析出した後、水（375 mL）を滴下して0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗目的物（53.1 g）を得た。

得られた粗目的物（50 g）の酢酸エチル（237.5 mL）／水（12.5 mL）

L) 懸濁液を40～50℃で3時間、0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、目的物47.5g(通算収率81%)を得た。この目的物は、特許第2968050号公報の実施例6で得られたものと同じ物性値を示した。

### 実施例23

N-(5-カルボキシメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例9で製造したN-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(50g)の酢酸エチル(400mL)/エタノール(8.6mL)混合液に密閉系で塩化水素ガス(19.5g)を吹き込んだ後、60～65℃で9時間攪拌した。酢酸エチルを減圧下で留去後、残渣にキシレン(400mL)、ジイソプロピルエチルアミン(58mL)、オクチルブロミド(46mL)を順次加え、120～130℃で18時間攪拌した。反応液を冷却後、3%硫酸水(150mL)で2回、5%水酸化ナトリウム水(150mL)で順次洗浄した。分離した有機層の溶媒を減圧下で留去した後、残渣にエタノール(450mL)、25%水酸化ナトリウム水(36.3g)を加え、50℃で3.5時間攪拌した。反応液に水(275mL)を加え、減圧下でエタノールを留去した後、残渣に水(200mL)、アセトン(200mL)を加え、硫酸でpHを1.4～1.6に調製した。種晶を加え、結晶が析出した後、水(375mL)を滴下し、0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗目的物(60.4g)を得た。得られた粗目的物(50g)の酢酸エチル(238mL)/水(12.5mL)懸濁液を40～50℃で3時間、0～5℃で1時間攪拌した。析出している結晶をろ取し、目的物(46.4g、通算収率90.2%)を得た。この目的物は、特許第2968050号公報の実施例6で得られたものと同じ物性値を示した。

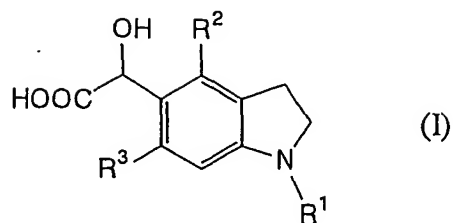
## 実施例 24

N-(5-カルボキシメチル-4,6-ジメチル-1-オクチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩

実施例 9 で製造した N-(1-アセチル-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (3 g) に 1 M リチウムエトキシド/エタノール溶液 (16.0 mL)、エタノール (2 mL) を添加後、75~80℃で 2.5 時間攪拌した。反応液にオクチルブロミド (4.64 g) を添加し、85~90℃で 21 時間攪拌した。さらに、反応液に 25% 水酸化ナトリウム水 (6.41 g) を加え、80~85℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエン (18 mL)、水 (18 mL)、エタノール (3 mL) を加えて攪拌し、水層を分離した。分離した水層のエタノールを減圧下で留去した後、残渣に水 (7.5 mL)、アセトン (12 mL) を加え、硫酸で pH を 1.4~1.6 に調製した。種晶を添加後、水 (15 mL) を滴下し、室温で 1 時間、0~5℃で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、粗目的物 (3.45 g) を得た。得られた粗目的物 (3 g) の酢酸エチル (14.3 mL)/水 (0.75 mL) 懸濁液を 40~50℃で 3 時間、0~5℃で 1 時間攪拌した。析出している結晶をろ取し、目的物 (2.77 g、通算収率 85.3%) を得た。この目的物は、特許第 2968050 号公報の実施例 6 で得られたものと同じ物性値を示した。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)

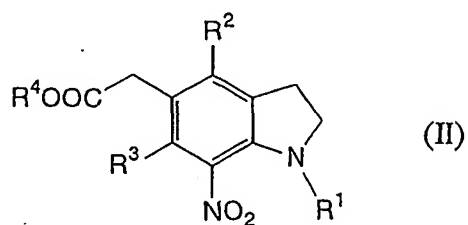


(式中、

R¹は、アミノ基の保護基を示し、

R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する合成中間体、その塩又はアミド。

## 2. 一般式 (II)



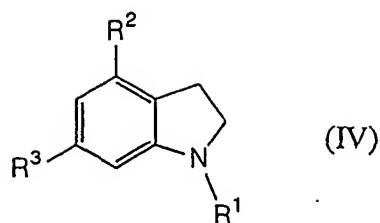
(式中、

R¹は、アミノ基の保護基を示し、

R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、

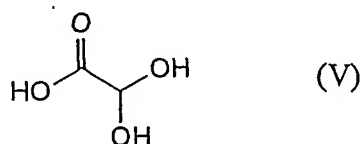
R⁴は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する合成中間体、その塩又はアミド。

## 3. 一般式 (IV)



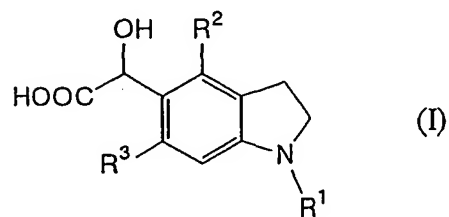
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する化合物と

一般式 (V)



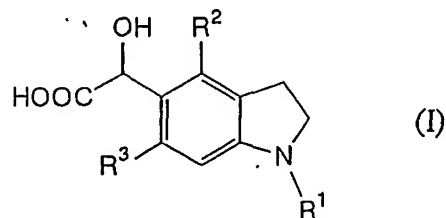
を有する化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする

一般式 (I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。)を有する合成中間体又はその塩の製造方法。

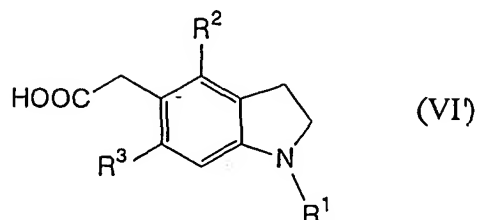
4. 一般式 (I)



(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示す。)を有する化合物又はその塩の水酸基を、亜燐

酸及び沃化アルカリ金属塩により還元することを特徴とする、

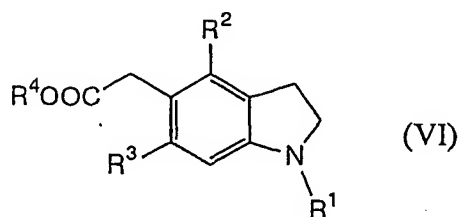
一般式 (V I ')



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、前記と同意義を示す。)を有する合成中間体又はその塩の製造方法。

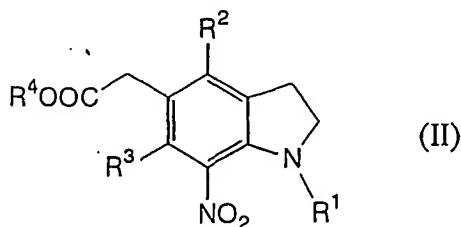
5. 有機酸中で、還元反応を行なわせることを特徴とする請求項4の製造方法。

6. 一般式 (V I)



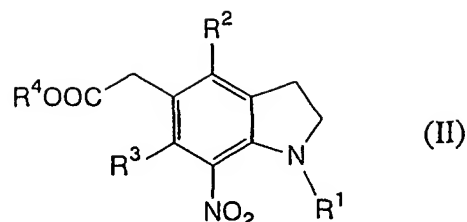
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する化合物又はその塩を、ニトロ化することを特徴とする

一般式 (I I)



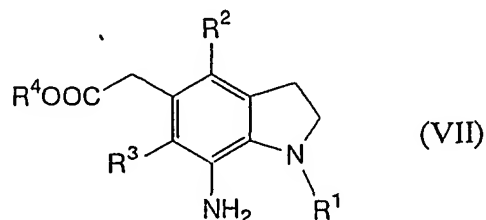
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する合成中間体又はその塩の製造方法。

## 7. 一般式 (I I)



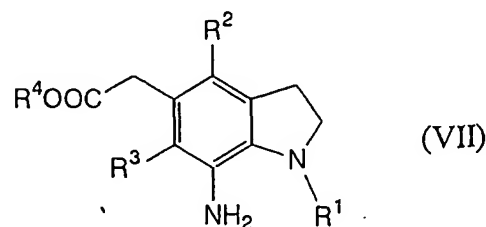
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する化合物又はその塩を、還元することを特徴とする

## 一般式 (V I I)



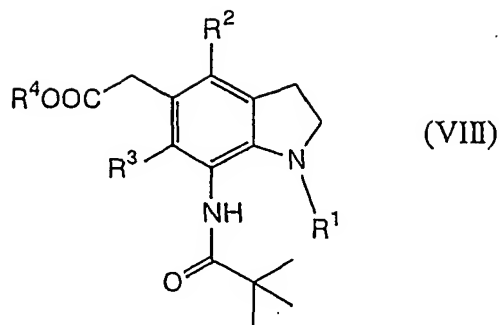
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する合成中間体又はその塩の製造方法。

## 8. 一般式 (V I I)



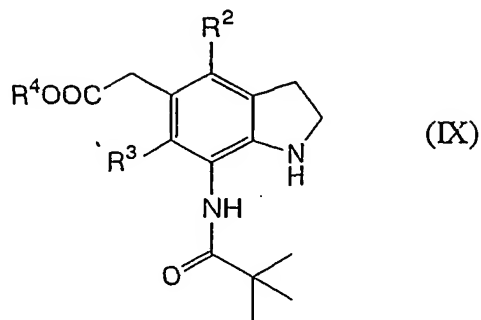
(式中、 $R^1$ は、アミノ基の保護基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する化合物又はその塩を、ピバロイル化することを特徴とする

## 一般式 (V I I I)



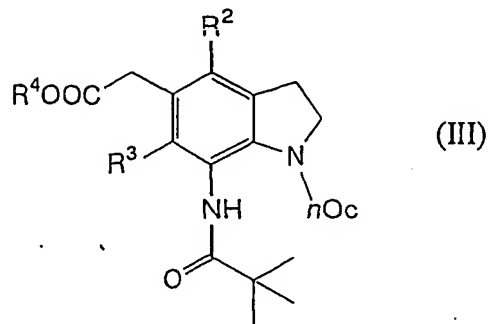
(式中、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示す。)を有する合成中間体又はその塩の製造方法。

#### 9. 一般式 (IX)



(式中、 $R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、それぞれ、低級アルキル基を示し、 $R^4$ は、水素原子又はカルボキシ基の保護基を示す。)を有する化合物又はその塩を、オクチル化することを特徴とする

#### 一般式 (III)



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、前記と同意義を示し、 $nOc$ は、オクチル基を示す。)で表わされる合成中間体又はその塩の製造方法。



10. キシレンを溶媒として使用することを特徴とする請求の範囲第9項記載の製造方法。

11. 酢酸ブチルを溶媒として使用することを特徴とする請求の範囲第9項記載の製造方法。

12. ジイソプロピルエチルアミンを塩基として使用することを特徴とする請求の範囲第8項乃至請求の範囲第11項より選択されるいずれか1項記載の製造方法。



## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/12860 A1 (Kyoto Pharm. Ind., Ltd.), 10 April, 1997 (10.04.97), & CA 2233842 A & AU 9670977 A & EP 866059 A1 & CN 1203587 A & BR 9610846 A & NO 9801485 A & US 6063806 A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

 Date of the actual completion of the international search  
 11 April, 2002 (11.04.02)

 Date of mailing of the international search report  
 23 April, 2002 (23.04.02)

 Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 97/12860 A1 (KYOTO PHARM. IND., LTD.) 1997. 04. 10 & CA 2233842 A & AU 9670977 A & EP 866059 A1 & CN 1203587 A & BR 9610846 A & NO 9801485 A & US 6063806 A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 04. 02

国際調査報告の発送日

23.04.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

OHNO, Akio  
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED  
2-58, Hiromachi 1-chome  
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710  
JAPON

14.8.26



KH

Date of mailing (day/month/year) 15 August 2002 (15.08.02)		
Applicant's or agent's file reference FP200209		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP02/00804	International filing date (day/month/year) 01 February 2002 (01.02.02)	Priority date (day/month/year) 02 February 2001 (02.02.01)
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AU,BR,CA,CN,CO,CZ,EP,HU,ID,IL,IN,MX,NO,NZ,PH,PL,RU,SG,SK,VN,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

15 August 2002 (15.08.02) under No. WO 02/062758

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No.44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20,21,30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11





## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP200209	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP02/00804	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 01 February 2002 (01.02.02)	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) 02 February 2001 (02.02.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/08		
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 01 February 2002 (01.02.02)	Date of completion of this report 17 September 2002 (17.09.2002)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-8, 10-12	YES
	Claims	9	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: WO 97/12860 A1

Document 1 cited in the international search report describes the manufacturing process set forth as Claim 9 (see Example 3, etc.), and therefore the invention set forth as Claim 9 does not appear to be novel and does not appear to involve an inventive step.

Document 1 does not describe the inventions set forth as Claims 1-8 and 10-12, and therefore these inventions appear to be novel.

Document 1 describes bonding of an alkyl group substituted by a hydroxy and a carboxy group at the 5 position of an indoline derivative, nitration of the 7 position of the indoline derivative, reducing that nitro group to form an amino group, and converting the amino group to a pivaloyl group. Because persons skilled in the art can select a reaction medium as needed in consideration of yield, etc., this examination finds that persons skilled in the art can easily prepare the inventions set forth in the above Claims.



PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHNO, Akio  
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED  
2-58, Hiromachi 1-chome  
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710  
JAPON14.6.10  
受付  
KH

Date of mailing (day/month/year) 24 May 2002 (24.05.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP200209	
International application No. PCT/JP02/00804	International filing date (day/month/year) 01 February 2002 (01.02.02)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person    ☐ the name    ☐ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

Name and Address 1) FUJIMOTO, Katsuhiko 2) WAKAYAMA, Masakazu c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 12-1, Shinomiya 1-chome Hiratsuka-shi, Kanagawa 254-0014 Japan (applicants for US and inventors for all designated States)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Shinji IGARASHI  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

RECEIVED  
AUG - 7 2003  
OPE/JCWS

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/12860 A1 (Kyoto Pharm. Ind., Ltd.), 10 April, 1997 (10.04.97), & CA 2233842 A & AU 9670977 A & EP 866059 A1 & CN 1203587 A & BR 9610846 A & NO 9801485 A & US 6063806 A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April, 2002 (11.04.02)

Date of mailing of the international search report

23 April, 2002 (23.04.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

